

PRESS RELEASE



2025年6月20日

国立大学法人 群馬大学

アポリポタンパク質による抗腫瘍効果機序の解明 抗腫瘍免疫誘導法開発の基盤となる発見

ポイント

- ・非増殖性センダイウイルスエンベロープ（HVJ-E）による抗腫瘍効果機序を明らかにした。
- ・脂質運搬に関与するアポリポタンパク質ApoDがHVJ-Eの抗腫瘍効果の本体であった。
- ・アポリポタンパク質DとT細胞活性化抗体を組み合わせることで遠隔部位に抗腫瘍免疫を誘導できた。

1. 概要

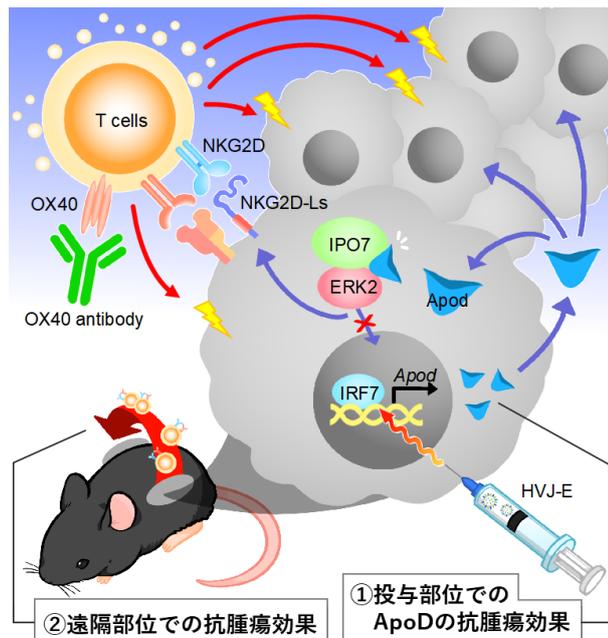
群馬大学未来先端研究機構（群馬県前橋市）の二村圭祐教授、太田徳子研究員らの研究グループは、新しい癌治療に繋がる重要な研究成果を発表しました。

近年、がん治療法として手術、抗がん剤、放射線に加え、選択肢として「免疫療法」が注目されています。

がん免疫療法は、患者自身の免疫の力を利用してがん細胞と戦うという、これまでとは異なるアプローチです。とくに「免疫チェックポイント阻害薬」の登場により、治療が難しかった難治性がんに対しても効果が現れるケースが報告され、世界的に注目が集まっています。しかし、適応できるがんの種類に限られるなど、多くの課題があります。

これまで、増殖しないように処理したセンダイウイルス（HVJ-E）を、腫瘍内に投与するとがんの増殖が抑えられること、さらに特殊な方法によって免疫細胞（T細胞）を活性化させると投与していない遠隔部位のがんにも効果があること

がわかっていました。しかしながら、そのメカニズムは不明でした。本研究では、HVJ-Eのがん細胞内の分子メカニズムを観察し、その本質がこれまで脂質の運搬に関与することが知られていた「アポリポタンパク質D（ApoD）」であることを科学的に証明しました。



本研究により①ApoDだけでもがん細胞内の増殖などのシグナルを阻害することや②ApoDとT細胞の活性化の組み合わせでも、遠隔部位のがん細胞に効果があることが初めて明らかになりました。

本研究は、がんの種類によらない免疫療法や、転移したがんなどを含めた全身のがんを標的にしたがん免疫療法を開発するために重要な知見となることが期待されます。

研究成果は2025年6月20日（金）、米国がん免疫療学会誌*Journal for ImmunoTherapy of Cancer*に掲載されました。

2. 研究内容の詳細

【背景】

近年、がん治療法として手術、抗がん剤、放射線に加え、選択肢として「免疫療法」が注目されています。がん免疫療法は、患者自身の免疫の力を利用してがん細胞と戦うという、これまでとは異なるアプローチです。とくに「免疫チェックポイント阻害薬」の登場により、治療が難しかった難治性がんに対しても効果が現れるケースが報告され、世界的に注目が集まっています。しかし、適応できるがんの種類が限られるなど、多くの課題があります。

また、最近では、様々なウイルスが抗腫瘍効果を持つことが明らかになり、複数の改変ウイルスが、がんの治療の研究や医療用に開発・販売されています。ウイルス療法の基本的なコンセプトは感染した腫瘍細胞内でウイルスが増幅することによって細胞死を引き起こすことと、死んだ細胞の断片とウイルスが周囲に撒き散らされることで免疫を活性化することです。一方で、増殖しないウイルスも腫瘍増殖を抑制する効果があることが知られていましたが、そのメカニズムはほとんど明らかになっていませんでした。

UVを照射することでRNAゲノムを切断したセンダイウイルスエンベロープ（HVJ-E）は大阪大学の金田安史名誉教授によって開発され、HVJ-Eの腫瘍内投与により腫瘍増殖を抑制できる抗腫瘍効果があることがわかっていました¹。実際に悪性黒色腫、去勢抵抗性前立腺癌、悪性胸膜中皮腫の患者に腫瘍内投与したところ腫瘍増殖を抑制することがこれまでの臨床試験で明らかになっていました^{2,3,4}。私達は、HVJ-EとT細胞活性化抗体であるOX40アゴニスト抗体（OX40抗体）を組み合わせることで、標的腫瘍でT細胞を増幅・活性化し、このT細胞が遠隔部位にある非標的腫瘍へ移動することで、全身性に抗腫瘍効果を誘導できることを見出していました⁵。しかしながら、HVJ-Eの抗腫瘍効果のメカニズムとして細胞質でウイルスRNAを感知するたんぱく質RIG-Iなどが関与すると考えられていましたが⁶、実際の腫瘍でどのようにしてHVJ-Eが抗腫瘍効果を誘導するのかほとんど明らかになっていませんでした。

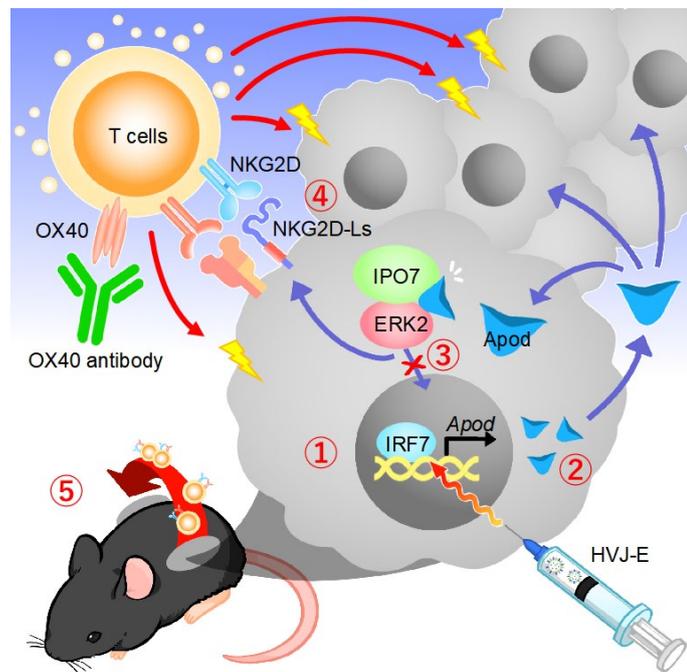
【実験概要と研究成果】

—ApoDによる抗腫瘍効果

まず、HVJ-Eの抗腫瘍効果に免疫細胞が必須かどうか明らかにするために、免疫細胞のT細胞、B細胞、NK細胞がない免疫不全マウスを用いて検討しました。この免疫不全マウスにがんを形成させ、HVJ-Eをがん内投与したところ、野生型マウスと同様にがんの増殖を抑制できたことから、HVJ-Eによる投与部位での抗腫瘍効果に免疫細胞の関与は少ないことがわかりました。

そこで、HVJ-Eは、がん細胞の遺伝子発現を変化させることで抗腫瘍効果を誘導しているのではないかと仮説を立てました。HVJ-Eを投与したメラノーマ腫瘍（皮膚がんの一種）をマウスから回収し、がん細胞の遺伝子発現を調べたところ、27個の遺伝子が顕著に発現増加することを見出しました。この27個の中にHVJ-Eによる抗腫瘍効果に関与する遺伝子があると考え、遺伝子改変ツールCRISPR/Cas9を用いて遺伝子欠損（ノックアウト）させた、27種のがん細胞を作成しました。27個の候補のうち、多くの遺伝子の発現を制御する転写因子たんぱく質IRF7をノックアウトしたがん細胞では、HVJ-Eの抗腫瘍効果が減弱しました。一方、細胞内でウイルスRNAを感知するたんぱく質RIG-Iやウイルス感染防御に働くI型インターフェロン受容体などの遺伝子をノックアウトしてもHVJ-Eの抗腫瘍効果にはほとんど影響がありませんでした。一方で、この27個の中に含まれていたApoDをノックアウトしたところ、顕著にHVJ-Eによる抗腫瘍効果が減弱しました。これらのことからHVJ-Eの抗腫瘍効果にはIRF7とApoDが関与することがわかりました。

次に、HVJ-Eの抗腫瘍効果にIRF7が必須なのであれば、IRF7を発現させることのみで、抗腫瘍効果が誘導されるのではないかと仮説を立てました。特殊な薬剤によってIRF7を発現させるメラノーマ細胞を作成し、確認したところ、腫瘍を形成させた後にIRF7を発現させると腫瘍増殖が抑制されました。さらにIRF7は他の遺伝子発現を調節する転写因子ですので、その標的となる遺伝子を探索したところ、やはりApoDが標的遺伝子であることがわかりました。さらにApoDを同様に薬剤で発現させたところ、ApoDでも腫瘍増殖を抑制できました（図の①②）。



次に、ApoDによるがん細胞の増殖抑制メカニズムを探索しました。細胞の全遺伝子を対象に、ApoDの抗腫瘍効果への影響を確認した結果、がん細胞の増殖などを司るシグナル伝達因子たんぱく質ERK2がApoDの抗腫瘍効果に関与することを見出しました。科学的に

検証したところ、ApoDによってERK2の核移行が阻害されることで、がん細胞で細胞死が誘導されることがわかりました。さらに実験を進めると、ERK2を核へ運ぶ因子たんぱく質Importin7（IPO7）とERK2との複合体とApoDが結合し、細胞質に留まることがわかりました。このメカニズムにより、ApoDの発現ががん細胞の増殖を抑制させると考えられ、投与部位でがん細胞において、ApoDが抗腫瘍効果を持つことを明らかにしました（図の③）。

一ApoDとT細胞活性化による遠隔部位での抗腫瘍効果

最後に、上記のERK2の核移行阻害によってT細胞と連携（相互作用）するNKG2Dリガンドの発現が増加することも確認されたため（図の④）、ApoDとOX40抗体の組み合わせによって抗腫瘍免疫が活性化し、全身性の抗腫瘍効果が誘導できるか検証しました。その結果、HVJ-EとOX40抗体の組み合わせと同様

にApoDタンパク質とOX40抗体の組み合わせでも抗腫瘍免疫を誘導することが出来ました。このことは、ApoDとT細胞の活性化だけでも、HVJ-EとT細胞の活性化による遠隔部位での抗腫瘍効果をもつことを意味している（図の⑤）。

これらの結果から、**ApoDがHVJ-Eの局所および全身性、両方の抗腫瘍効果の本体**であることがわかりました。

【今後の展望】

今回の研究成果から個別化することなくApoDとOX40抗体の組み合わせによってがん組織内に侵入するT細胞を増幅・活性化し、遠隔部位の非標的がんにも抗腫瘍効果を誘導できることがわかりました。近年、発達してきたがん免疫療法や細胞療法では、がんの遺伝子変異によって生じる抗原（ネオアンチゲン）の同定や、CAR-T細胞における細胞の遺伝子操作などの繊細で高度な技術が行われています。本研究の成果は、体内で免疫細胞を活性化できるため、上記のような制限なく、有効な免疫療法の開発につながると期待されます。一方で、タンパク質の投与ではがん組織の濃度を安定的に高められないので高効率に抗腫瘍免疫を活性化するためには、さらなる改善が必要です。私達は抗腫瘍免疫を誘導する新規治療法を開発するために引き続き研究を進めています。

1. Kurooka, M. & Kaneda, Y. Inactivated Sendai Virus Particles Eradicate Tumors by Inducing Immune Responses through Blocking Regulatory T Cells. *Cancer Res* **67**, 227–236 (2007).
2. Kiyohara, E. *et al.* A phase I dose-escalation, safety/tolerability, and preliminary efficacy study of the intratumoral administration of GEN0101 in patients with advanced melanoma. *Cancer Immunol Immunother* (2022) doi:10.1007/s00262-021-03122-z.
3. Kiyohara, E. *et al.* Intratumoral injection of hemagglutinating virus of Japan-envelope vector yielded an antitumor effect for advanced melanoma: a phase I/IIa clinical study. *Cancer Immunol Immunother* (2020) doi:10.1007/s00262-020-02509-8
4. Fujita, K. *et al.* Intratumoral and s.c. injection of inactivated hemagglutinating virus of Japan envelope (GEN0101) in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer Science* **111**, 1692–1698 (2020).
5. Ishibashi, A. *et al.* Local treatment of HVJ-E with T cell costimulatory molecule stimulation elicits systemic anti-tumor effects. *Molecular Therapy Oncology* **32**, (2024).
6. Matsushima-Miyagi, T. *et al.* TRAIL and Noxa Are Selectively Upregulated in Prostate Cancer Cells Downstream of the RIG-I/MAVS Signaling Pathway by Nonreplicating Sendai Virus Particles. *Clinical Cancer Research* **18**, 6271–6283 (2012).

【謝辞】

本研究は、大阪大学大学院医学系研究科 医学教育・研究センター、AMED（課題番号JP18cm010634 1、JP23ym0126809、JP24ym0126809、JP25ym0126809、JP25ama221343）、JSPS 科研費（JP21K19408、JP21H05158、JP21H05160、JP24H00633）、JST大学発新産業創出基金事業 スタート

アップ・エコシステム共創プログラム（JPMJSF2319）、横浜市立大学 先端医科学研究センターにおける文部科学省 特色ある共同研究拠点の整備の推進事業（JPMXP0724020288）、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社、大阪コミュニティ財団、大阪大学起業家育成助成金、大阪大学「未来の研究者ネットワーク支援プログラム」などの研究助成を受けて行われました。また、文部科学省 先端研究基盤共用促進事業（新たな共用システム導入支援プログラム、課題番号 JPMXS0420600124、群馬大学）で共用された機器を利用した成果です。

3. 論文情報

論文名 : HVJ-E links Apolipoprotein d to anti-tumor effects

著者名 : Airi Ishibashi^{1,10}, Noriko Ohta^{2,10}, Yuko Uegaki¹, Hidefumi Suzuki³, Katsuya Fukino², Yuuta Hisatomi¹, Atsushi Tanemura⁴, Riuko Ohashi⁵, Koji Kitamura^{1,6}, Kotaro Saga¹, Yasuhi de Yoshimura¹, Satoko Inubushi¹, Kyoso Ishida^{1,7}, Yoko Ino⁸, Yayoi Kimura⁸, Kenjiro Sawada⁷, Tadashi Kimura⁷, Eiji Kiyohara⁴, Kosuke Yusa⁹, Hidehisa Takahashi³, Yasufumi Kaneda¹, and Keisuke Nimura^{2,10,*}

¹Division of Gene Therapy Science, Department of Genome Biology, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Osaka 565-0871, Japan

²Division of Gene Therapy Science, Gunma University Initiative for Advanced Research, Gunma University, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan

³Department of Molecular Biology, Graduate School of Medical Science, Yokohama City University, Yokohama, Kanagawa 236-0004, Japan

⁴Department of Dermatology, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Osaka 565-0871, Japan

⁵Division of Molecular and Diagnostic Pathology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata 951-8510, Japan

⁶Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Osaka 565-0871, Japan

⁷Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Osaka 565-0871, Japan

⁸Advanced Medical Research Center, Yokohama City University, Yokohama, Kanagawa 236-0004, Japan

⁹Stem Cell Genetics, Institute for Frontier Life and Medical Sciences, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan

¹⁰These authors contributed equally to this work

*Corresponding author

雑誌名 : *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*

DOI: 10.1136/jitc-2024-011442

公開日 : 2025年6月20日（金）午前10時（日本時間）

【本件に関するお問合せ先】

群馬大学未来先端研究機構遺伝子治療学 教授 二村圭祐

TEL : 027-220-7977

E-MAIL : nimura@gunma-u.ac.jp

【取材に関するお問合せ先】

群馬大学研究推進部研究推進課未来先端研究支援係

TEL : 027-220-8116

E-MAIL : kk-kensui4@ml.gunma-u.ac.jp (係共通)

【関連リンク】

群馬大学

<https://www.gunma-u.ac.jp/>

群馬大学未来先端研究機構

<https://www.giar.gunma-u.ac.jp/>